

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Antonia Dedo

**Teški metali sa svojstvima endokrinih
disruptora**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je pri Katedri za zdravstvenu ekologiju i medicinu rada, Škole narodnog zdravlja „Andrija Štampar“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom prof.dr.sc. Jagode Doko Jelinić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

POPIS KRATICA

BSA	Bisfenol A
DDT	Diklordifeniltrikloretan (Dichlorodiphenyltrichloroethane)
DES	Dietilstilbestrol
ED	Endokrini disruptori
PAH	Policiklički aromatski ugljikovodici (Polycyclic aromatic hydrocarbons)
PBDE	Polibromirani difenil eteri (Polybrominated diphenyl ethers)
PCB	Poliklorirani bisfenili (Polychlorobiphenyls)
PCOS	Sindrom policističnih jajnika
POP	Persistent organic pollutants
PVC	Polivinil klorid
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (World Health Organization)

SADRŽAJ

POPIS KRATICA

SAŽETAK

SUMMARY

1.UVOD	1
2.ENDOKRINI DISRUPTORI	2
2.1.IZVORI IZLOŽENOSTI STANOVNIŠTVA ENDOKRINIM DISRUPTORIMA	4
2.2. UTJECAJ ENDOKRINIH DISRUPTORA NA ZDRAVLJE	5
3.TEŠKI METALI SA SVOJSTVIMA ENDOKRINIH DISRUPTORA	9
3.1.OLOVO	10
3.1.1. IZVORI IZLOŽENOSTI OLOVU	10
3.1.2. UČINCI OLOVA NA ZDRAVLJE	10
3.2. ŽIVA	13
3.2.1. IZVORI IZLOŽENOSTI ŽIVI	13
3.2.2. UČINCI ŽIVE NA ZDRAVLJE	13
3.3.KADMIJ	15
3.3.1. IZVORI IZLOŽENOSTI KADMIJU	15
3.3.2. UČINCI KADMIJA NA ZDRAVLJE	15
3.4. ARSEN	17
3.4.1. IZVORI IZLOŽENOSTI ARSENU	17
3.4.2. UČINCI ARSENA NA ZDRAVLJE	17
4. ZAKLJUČAK	19
5. ZAHVALE	20
6. LITERATURA	21
7. ŽIVOTOPIS	29

SAŽETAK

Antonia Dedo

Teški metali sa svojstvima endokrinih disruptora

Broj kemijskih tvari kojima su ljudi izloženi tijekom proteklih stotinu godina dramatično se povećao. Međutim, veliki broj kemijskih tvari, prirodnih i sintetiziranih, ima svojstvo imitacije prirodnih hormona. Te kemijske tvari, koje ulaskom u organizam mogu se vezati na hormonske receptore, te na taj način remetiti normalnu funkciju hormona, nazivamo endokrini disruptori. Endokrini disruptori imaju sposobnost oponašanja aktivnosti endogenih hormona i postizanja ekvivalentnih učinaka. Endokrini disruptori također blokiraju aktivnost endogenih hormona preko mehanizma kojim se natječu za hormonske receptore ili mogu utjecati na fiziološku koncentraciju hormona. Također, endokrini disruptori pokazuju svojstvo sinergizma, međusobnim djelovanjem znatno povećavaju ukupan učinak. Narušena endokrina ravnoteža se očituje promjenama na različitim organima i sustavima organizma, uzrokujući negativne razvojne, reproduktivne, neurološke i imunološke učinke u ljudi.

Za razliku od drugih toksičnih tvari, koje su otrovne u većim količinama, endokrini disruptori trenutačno djeluju na zdravlje čak i u malim količinama, budući da su kemijski vrlo slični ljudskim hormonima. Posebno je opasno njihovo djelovanje u razdoblju fetalnog rasta i razvoja, kada su i najmanje količine različitih hormona izlučenih u specifično vrijeme važne za pravilan razvoj organa, cijelog tijela i uspostavu biokemijskog sustava.

U skupinu endokrinih disruptora pripadaju mnogi pesticidi (atrazin, DDT, alaklor, glifosat), aditivi u plastici (ftalati, PBDE, bisfenol A) kozmetički konzervansi (triklosan, benzofenoni, parabeni), dioksini, poliklorirani bifenili, sintetski estrogeni (DES), urbani zagađivači zraka (policiklički aromatski ugljikovodici PAH) i dr. Nalazimo ih u mnogim proizvodima koje svakodnevno koristimo poput plastičnih boca, limenki za hranu, deterdžentima, igračkama, kozmetici, lijekovima i hrani. U organizam ih unosimo hranom, vodom ili ih udišemo.

Istraživanja na području reproduktivne i razvojne toksikologije pokazala su da teški metali: olovo, živa, kadmij i arsen također štetno utječu na reproduksijske funkcije i rast i razvoj čovjeka.

Ključne riječi: endokrini disruptori, teški metali, ljudsko zdravlje

SUMMARY

Antonia Dedo

Heavy metals as endocrine disruptors

In the last 100 years number of chemical substances to which humans are exposed has increased dramatically. A large number of natural and chemical substances have properties of emulating natural hormones.

These chemical substances entering human body can bind to hormonal receptors and interfere with hormonal function, are named endocrine disruptors. Therefore, endocrine disruptors have ability to mimic endogenous hormones and achieve equivalent effects. Endocrine disruptors also block activity of endogenous hormones through competitive mechanism of binding hormonal receptors or they can influence physiologic concentrations of hormones. Also, different endocrine disruptors can act in synergy increasing total adverse effect on human organism. Disrupted balance of endocrine system manifests itself with alterations in different organs and organ systems, causing developmental, reproductive, neurologic and immune adverse effects.

Different from other toxic substances, which cause poisoning in higher doses, endocrine disruptors are a health risk already in low concentrations, considering them being very much alike human hormones. In particular, dangerous is their effect in period of fetal growth and development, when even the lowest concentrations of different hormones present in specific timing, is crucial for normal development of organs, the whole organism and biochemical system.

Endocrine disruptors are numerous pesticides (athrazine, DDT, alachlor, glifosate), plastics additives (phthalates, PBDE, Bisphenol A), conservatives in cosmetics (triclosane, benzophenones, parabens), dioxins, polychlorinated biphenyls, synthetic estrogen (DES), urban air pollutants (polycyclic aromatic hydrocarbons PAH) etc. They are found in numerous products we use daily like plastic bottles, food cans, detergents, toys, cosmetics, pharmaceuticals and food. They enter the body by ingesting food, water or through inhalation. Research in reproductive and developmental toxicology have shown that metaloestrogens: lead, mercury, cadmium and arsen also adversely affect reproductive functions and human growth and development.

Key words: endocrine disruptors, heavy metals, human health

1. UVOD

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) endokrini disruptor (ED) je „egzogen tvar ili spoj koja utječe na promjenu funkcije endokrinog sustava i posljedično tome uzrokuje štetne učinke na zdravlje intaktnog organizma i njegovog potomstva“(WHO 2002).

Endokrini disruptori (okolišni hormoni) su kemijske tvari koje ulaskom u organizam mogu se vezati na hormonske receptore te na taj način remetiti normalnu funkciju hormona. Takve tvari nazivamo okolišnim hormonima, a u organizam ih unosimo hranom, vodom ili ih udišemo. Neke od ovih tvari nalaze se u prirodi, no daleko su brojniji sintetski oblici koje proizvodi čovjek, a nalazimo ih u širokom spektru najrazličitijih proizvoda. Široki spektar kemijskih spojeva koje čine skupinu endokrinih disruptora su pesticidi i umjetna gnojiva (atrazin, DDT, alaklor, glifozatspojevi široko korišteni u kozmetici (ftalati, UV filtri, benzofenoni, parabeni), spojevi korišteni u industriji plastične prehrambene-ambalažne, tekstilnoj, građevinskoj, farmaceutske, te otpadni produkti tih industrija (bisfenol A, dioksini, dietilbestrol, poliklorirani fenoli, poliklorinirani bifenili PCB-i, polibromirani bifenili), sintetski estrogeni, urbani zagađivači zraka (policiklički aromatski ugljikovodici PAH) i dr. U skupini teških metala sa svojstvima endokrinih disruptora su kadmij, živa, arsen, olovo (Roy et al.1997; Mantovani et al.1999; Oishi 2002; Tseng et al.2003; Choi et al.2004; Kunz & Fent 2006).

Za razliku od drugih toksičnih tvari, koje su otrovne u većim količinama, endokrini disruptori trenutačno djeluju na zdravlje čak i u vrlo malim količinama, budući su kemijski vrlo slične ljudskim hormonima. Posebno je opasno njihovo djelovanje u razdoblju fetalnog rasta i razvoja, kada su i najmanje količine različitih hormona izlučenih u specifično vrijeme važne za pravilan razvoj organa, cijelog tijela i uspostavu biokemijskog sustava.

U ovom preglednom radu iznijeti ću spoznaje iz dosadašnjih znanstvenih istraživanja koje se tiču uloge endokrinih disruptora koju određeni teški metali imaju, uključujući njihove mehanizme djelovanja, utjecaj na endokrini sustav, te posljedične zdravstvene učinke izloženosti tim teškim metalima.

2. ENDOKRINI DISRUPTORI

Industrijskim i ukupnim djelovanjem čovjeka u okolišu nastaje sve više kemijskih spojeva koji postaju dio svakodnevnog života. Potencijalni endokrini disruptori štetno djeluju na reproduktivnu funkciju i razvoj fetusa, te na imunološki, neurološki i probavni sustav (Kuhar 2013). S endokrinim disruptorima se dovodi u vezu kontinuirani porast zloćudnih novotvorina dojke, jajnika, prostate, testisa posljednjih 40 godina (Keller-Byrne et al. 1997; Aronson et al. 2000; Weir et al. 2000; Band et al. 2002), a također i povećan broj kroničnih bolesti i malformacija. U muškaraca se češće javlja slabija kvaliteta sperme, a u žena sindrom policističnih jajnika, te uranjeni pubertet.

WHO je donjela najopsežnije izvješće o endokrinim disruptorima u kojem navodi veliki broj spojeva koji utječu na endokrini sustav, mehanizam djelovanja i upozorenje o mogućim neželjenim utjecajima na ljudsko zdravlje (Bergman et al. 2012).

Endokrini disruptori djeluju izravno na hormonske receptore na plazmatskoj membrani stanice ili unutar stanice, također mogu djelovati na bjelančevine odgovorne za transport hormona u stanicu ili tkivo. Većina istraživanja endokrinih disruptora (ED) pokazala su da se ovi spojevi ponašaju poput agonista za specifične receptore (Waring & Harris 2005). Endokrini disruptori imaju sposobnost oponašanja aktivnosti endogenih hormona i postizanja ekvivalentnih učinaka. Endokrini disruptori također blokiraju aktivnost endogenih hormona preko mehanizma kojim se natječu za hormonske receptore ili mogu utjecati na fiziološku koncentraciju hormona (Waring & Harris 2005).

U mnogim proizvodima svakodnevne uporabe nisu istraženi utjecaji svih kemijskih tvari na ljudsko zdravlje. Putovi njihovog ulaska u organizam su udisanjem zraka, unosom vode, ingestijom hrane, preko kože, tj. preko opreme korištene kako na radnim mjestima, tako i u stanovanju.

Endokrini sustav čovjeka vrši koordinaciju tjelesnih funkcija sustavom negativne povratne sprege. Endokrini disruptori miješaju se u procese proizvodnje, otpuštanja, transporta, metabolizma, vezanja, djelovanja ili eliminacije prirodnih hormona u tijelu zaduženih za čuvanje homeostaze i regulaciju razvojnih procesa.

Posljedice intoksikacije hormonski aktivnim spojevima znanstvenici su najprije otkrili u životinjskom svijetu. Naime, pod utjecajem sintetskog estrogena etinil-estradiola, koji zajedno s kontracepcijskim pilulama završava u otpadnim vodama, dolazi do poremećene feminizacije mužjaka. Kasnija istraživanja pokazuju da su nanogramske (miliijarditi dijelovi grama) koncentracije sintetskog estrogena u jezerima dovoljne da izazovu kemijsku sterilizaciju mužjaka i pomor riba. Nusproizvodi, endokrini disruptori, koje organizam ne razgradi preko urina odlaze u okoliš, a vraćaju se vodom i hranom zbog čega je sve veći broj populacije u opasnosti.

Otkrivanje i razumijevanje štetnosti endokrinih disruptora posebno je važno jer se njihovo djelovanje može povezati sa sve učestalijom pojavom prijevremenog poroda, prijevremenog puberteta, gojaznošću, dijabetesom, autizmom, hiperaktivnošću kod djece, spolnim poremećajima, neplodnošću, narušenim imunitetom.

Endokrini disruptori imaju mnogo veći učinak na djecu nego na odrasle. Djeca su na unos hormonskih otrova osjetljiva tijekom svih razvojnih faza rasta i razvoja, a poslije i funkcioniranju organizma. Djelovanje endokrinih disruptora posebice je važno u razdoblju fetalnog rasta i razvoja, kada su i najmanje količine različitih hormona izlučenih u specifično vrijeme važne za pravilan razvoj organa, cijelog tijela i uspostavu biokemijskog sustava.

Broj znanstvenih publikacija o hormonskim otrovima u okolišu raste eksponencijalno, a otkriveni poremećaji u životinjskom svijetu dobivaju svoju epidemiološku presliku među ljudima. Ipak, dosadašnje spoznaje o endokrinim disruptorima su ograničene i znatne kontroverze okružuju temu endokrinih disruptora i njihovog utjecaja na zdravlje. Različiti istraživači smatraju utjecaj koji imaju endokrini disruptori na zdravlje na razini katastrofičnog, dok drugi smatraju taj utjecaj nepouzdanim ili čak beznačajnim (Colborn et al. 1996; Safe 2000).

Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdila razine izloženosti endokrinim disruptorima koje mogu rezultirati štetnim učincima na ljudsko zdravlje. Neka istraživanja su pokazala štetne učinke pri izloženosti niskim razinama endokrinih disruptora, međutim druga istraživanja tih istih endokrinih disruptora s identičnim modelima nisu došla do sličnih rezultata. Još jedan aspekt kojeg treba istražiti je potencijalni sinergistički učinak moguć kod izloženosti prema većem broju endokrinih disruptora s istim mehanizmom djelovanja (Latini et al. 2003).

2.1. Izvori izloženosti stanovništva endokrinim disruptorima

Izloženost opće populacije endokrinim disruptorima je nastala posljedično onečišćenju okoliša koje raste povećanjem prometa (cestovnog, zračnog, morskog), rastom industrijske proizvodnje, sve većom uporabom pesticida i umjetnih gnojiva, rastom proizvodnje kemijskih sintetskih spojeva, te povećanjem proizvodnje otpada u razvijenim zemljama, kao i visokom napućenošću dijelova teritorija razvijenih zemalja povezano je s rastom količine otpada.

Broj kemijskih tvari kojima su ljudi izloženi dramatično se povećao tijekom proteklih stotinu godina. Međutim, veliki broj kemijskih tvari, prirodnih i sintetiziranih, sa svojstvima endokrinih disruptora dugo ostaju u zraku, vodi, tlu i teško se razgrađuju, te imaju svojstvo bioakumulacije u raznim dijelovima hranidbenih lanaca. Način ishrane i stil života koji danas gotovo prevladava u populaciji razvijenih zemalja, posebice napućenih gradskih i megalopolisnih sredina, podrazumijeva gotovu hranu u plastičnim, metalnim ambalažama. Materijali iz ambalaže najveći izvor kontaminacije hrane, a najviše zabrinjava to što su mnoge kemikalije koje iz ambalaže dopijevaju u hranu još uvijek neidentificirane i neistražene.

Svakodnevno smo izloženi velikom broju kemijskih spojeva, a među njima ftalatima, bisfenolu A, parabenu, polikloriranim bifenilima, teškim metalima, spojevima koji spadaju u skupinu endokrinih disruptora, a nalaze se u pesticidima, kozmetici, plastici, tekstilu, farmaceutskim proizvodima, dodacima hrani, onečišćenom zraku i vodi (Rujnić-Sokele 2012). U plastici dolazi do oslobađanja molekula (ftalati, bisfenol A) koje opća populacija unosi svakodnevno hranom i vodom (Cravedi et al. 2007). Tako je 2013. godini najviše ftalata utvrđeno u mesu. Ftalate sadrže i mnogi drugi proizvodi poput plastičnih igračaka, industrijske boje, deterdženti, ulja za podmazivanje, ljepila, električna oprema, farmaceutske proizvodi i kometički proizvodi (Saillenfait & Laudet-Lesbert 2005).

Opća populacija je izložena PCB-ima kroz masnu hranu poput mesa i mlijeka životinja i ribe (Bureau et al. 2006). Hrana pak biljnog porijekla je manje kontaminirana. Onečišćenja PCB-ima nastaju neprikladnim odlaganjem otpada (transformatori i kondenzatori na odlagalištima)

na otvorenim površinama (Herceg Romanić 2002). Ljudski organizam ih apsorbira ingestijom onečišćene hrane, udisanjem onečišćenog zraka i preko kože.

Izloženost stanovništva teškim metalima nastaje zbog ispušnih plinova automobila, sagorijevanjem goriva, neadekvatnih odlagališta otpada, korištenja pesticida i umjetnih gnojiva u proizvodnji hrane, udisanjem cigaretnog dima (Nordberg & Fowler 2007). Cigarete sadrže teške metale primjerice kadmij, olovo, arsen, ukupno više od 30 metala.

2.2. Utjecaj endokrinih disruptora na ljudsko zdravlje

Brojne studije koje su istraživale utjecaj endokrinih disruptora na ljudsko zdravlje.

U kontekstu muškog reproduktivnog zdravlja i izloženosti endogenim disruptorima tri su skupine štetnih zdravstvenih ishoda:

1. smanjenje reproduktivne funkcije, kroz smanjenu kvalitetu sperme i prateću mušku neplodnost, feminizaciju (Soloman & Schettler 2000; Swan et al. 2005),
2. disrupcija u muškom fetalnom razvoju koja rezultira s kongenitalnim malformacijama urogenitalnog trakta - nespuštenim testisima (kriptorhidizmom) i abnormalnim pozicioniranjem otvora uretre (hipospadijom) (Skakkebaek et al. 2001),
3. tumorom zametnih stanica (Bergstrom 1996).

Povećana je učestalost slučajeva kriptorhizma i hipospadije (Skakkebaek et al. 2001) u Europi, međutim nije jasno da li je razlog nedostatak prethodnih jasnih dijagnostičkih kriterija ili su kao i uzroci pada kvalitete sjemena te broja spermija povezani s kemijskim tvarima sa svojstvima endogenih disruptora s kojima svakodnevno dolazimo u doticaj. Autori navode da bi kod mladih Europljana mogli doći do granične vrijednosti od 40 ml/mL spermatozoa, koja teoretski predstavlja još veću vjerojatnost problema neplodnosti kod mladih parova (Andersson et al. 2008).

Negativni trendovi porasta karcinoma testikularnih zametnih stanica također se povezuju s endokrinim disruptorima u nedostatku povezanosti s genetskim faktorima. Rak prostate jedna je od najčešće dijagnosticirani malignih bolesti kod muškaraca, ali precizni mehanizmi kako endokrini disruptori djeluju na nastanak raka prostate treba još razjasniti (Aksglaede et al. 2009; Koutros et al. 2013).

Pojava preuranjenog puberteta kod žena jedna je od negativnih zdravstvenih posljedica koja se danas povezuje s utjecajem endokrinih disruptora, direktnim utjecajem ili posredno, povećanjem tjelesne mase što onda utječe na raniju pojavu puberteta (Buck Louis et al. 2008). Prema procjeni WHO-a danas na svijetu ima oko jedne i pol milijarde ljudi s prekomjernom tjelesnom masom ili pretilošću, a broj oboljelih od dijabetesa tipa 2 se udvostručio s 153.000.000 u razdoblju od 1980. do 2008. godine (Bergman et al. 2012).

Studija o pubertetu iz Kopenhagena, provedena s 2095 djevojaka, pokazuju da se nastup puberteta počeo pojavljivati čak dvije godine ranije nego prije dvadeset godina, a autori navode da uzrok nije u povećanom indeksu tjelesne mase ili u promjenama u reproduktivnim hormonima, već da se uzrok mora tražiti drugdje (Rhomborg et al. 2012). Preuranjeni pubertet povezan je s povećanim rizikom razvoja karcinoma dojke i sindroma policističnih jajnika.

Sindrom policističnih jajnika heterogeni je endokrini poremećaj i najčešća endokrina abnormalnost kod žena, posebice kod mladih djevojaka (McLachlan 2006). Sindrom policističnih jajnika vodeći je uzrok anovulatorne neplodnosti, a povezuje se i s negativnim ishodima trudnoće, te komplikacijama za vrijeme trudnoće. Istraživanja na životinjama bi trebale detektirati sastojke s androgenim djelovanjem za koje je poznato da ima važnu ulogu u nastupu sindroma. S obzirom na učestalost sindroma, teret koji isti predstavlja za populaciju i potencijalni povećani rizik njegovog nastanka zbog okolišnih kontaminanta potrebna su daljnja epidemiološka istraživanja (Rhomborg et al. 2012).

Korištenje lijeka za održavanje trudnoće dietilstilbestrola (umjetni oblik nesteroidnih estrogena) od 1938. do 1971. godine kojeg je primilo više od pet milijuna žena, danas prepoznatog kao endokrini disruptor povezuje se s različitim abnormalnostima reproduktivnog sustava poput hispadije kod sinova i nastankom reproduktivnih tumora, točnije s nastankom raka vrata maternice i većim brojem pobačaja u kasnijem stadiju trudnoće u kćeri žena koje su ga uzimale (Cravedi et al. 2007).

Posljednjih dvadesetak godina sve više je prijevremenih porođaja. Kod izlaganja fetusa različitim dozama endokrinih disruptora bisfenola A, ftalatima mogu nastati smrt fetusa, malformacije ili neplodnost (Bigsby et al. 1999). Ftalati su spojevi koji izazivaju posebnu

zabrinutost u medicinskoj zajednici. Radi se o grupi kemijskih tvari koji se nalaze u mnogim PVC proizvodima (vinilnim podnim oblozima i igračkama), kozmetičkim proizvodima, toaletnim potrepštinama, ljepilima i tintama. Ftalati remete hormonalni balans u tijelu te mogu izazvati mnoge negativne zdravstvene posljedice, posebno u osjetljivim životnim razdobljima - kod novorođenčadi i djece u pubertetu. Ftalati utječu na reproduktivnu funkcionalnost organizma, jer smanjuju razine spolnih hormona koji su ključni za razvoj i funkcioniranje spolnih organa. Štetno utječu na razvoj muškog reproduktivnog sustava, te djeluju toksično na fetus (Foster 2006). Ftalati su povezani s povećanom razinom intrauterine smrtnosti (Mahood et al. 2006). Novorođenčad koja su za vrijeme intrauterinog razdoblja bila izložena ftalatima imala su manje anogenitalne. Kod djeca ftalati se navode i kao mogući uzročnici autizma i poteškoća u učenju, neplodnosti u kasnijoj dobi, pa čak i pretilosti (prema najnovijoj studiji Children's Environmental Health Center, New York). Njihova uporaba u proizvodnji igračaka je zabranjena u Europi i SAD-u (Swan et al. 2005).

Najviše istraživana patologija koja se povezuje s endogenim disruptorima kod ženskog reproduktivnog sustava jest rak dojke. Brojna istraživanja implicira povećan rizik od raka dojke zbog sve veće izloženosti kemijskim tvarima endokrinim disruptorima. Rak štitnjače je najčešća maligna bolest endokrinog sustava kod mladih žena (Gray et al. 2009).

Kao što je vidljivo, postoji čitav niz različitih kemikalija čiji se utjecaj na ljudsko zdravlje istražuje, ili već postoje određeni dokaz o njihovom djelovanju, primjerice na organske sustave odabrane u prethodnom dijelu teksta. Velik napor znanstvene zajednice ulaže se i u istraživanja o utjecaju endogenih disruptora na druge organske sustave. Tako Europska komisija u svojem aneksu Procjeni stanja znanosti o endokrinim disruptorima (2012) ističe istraživanja o njihovoj ulozi u nastanku razvojne neurotoksičnosti, metaboličkog sindroma i vezanih bolesti te neuroimunoloških bolesti.

Značajnu pozornost privlače istraživanja o štetnom utjecaju endogenih disruptora na životinski svijet, posebno na ribe, vodozemce i gmazove. Djelomično se i zbog utjecaja na uočene deformacije i poremećaje razvoja muških reproduktivnih organa žaba, povišene razine estrogena i feminizacija kod riba, sterilnost i smanjenje muških reproduktivnih organa kod krokodila, aktivnije se traže mogući učinci endokrinih disruptora na ljudsko zdravlje zbog pretpostavljene ekvivalentnosti utjecaja ubikvitarnih kemikalija.

Poseban problem predstavlja činjenica da se svakodnevno u industriji pojavljuju nove kemijske tvari. Diljem svijeta znanstvena zajednica zajedno s medicinskim sustavom nastoji prepoznati moguću štetu industrijski otpuštenih endogenih disruptora. Europska komisija suočava se s problemom štetnih utjecaja hormonski aktivnih kemikalija iz okoliša na ljudski organizam kroz Direktorat za okoliš. Još su 1996. godine izdane preporuke s radionice u Weybridgeu u Ujedinjenom kraljevstvu, kao temeljni europski dokument o endogenim disruptorima i važnosti istraživanja njihovih mogućih učinaka na zdravlje. Postoji jedinstveni europski sustav prepoznavanja, procjene i upravljanja rizikom, te zajednička kategorizacija endokrinih disruptora na europskoj razini. U suradnji sa Svjetskom zdravstvenom organizacijom osnovana je i Koordinacija međunarodnih istraživanja i razvoja koja formira Globalnu bazu podataka o istraživanjima o endokrinim disruptorima (WHO 2012).

3. TEŠKI METALI SA SVOJSTVIMA ENDOKRINIH DISRUPTORA

Teški metali se definiraju kao kemijski elementi koji imaju relativnu gustoću veću od 5g/cm^3 , a među njima razlikujemo esencijalne (Cu, Fe, Mn, Zn, Mo, Ni, Cr, Co) i neesencijalne (Cd, Pb, Hg, As, Sn). Esencijalni su potrebni za pravilno odvijanje fizioloških procesa u organizmu, pa njihov nedostatak može dovesti do poremećaja, također kao i njihova povišena koncentracija u organizmu, tako da je njihova toksičnost u ovisnosti o količini istih.

Teški metali u okolišu se pojavljuju većinom kao posljedica ljudskog djelovanja isparavanjem (vaporizacijom) u atmosferu, a zatim precipitacijom i taloženjem (sedimentacijom) dospijevaju u vode i tlo. Zbog takvog biokemijskog ciklusa u prirodi nalazimo više različitih kemijskih spojeva nekog metala s različitim fizikalno-kemijskim svojstvima, koja se onda odražavaju u njihovoj različitoj postojanosti i toksičnosti. U organizam se unose udisanjem, apsorpcijom kroz crijeva te apsorpcijom kroz kožu, ovisno o njihovom kemijskom obliku. Kada se apsorbiraju, teški metali talože se u različitim organima, žlijezdama, centralnom živčanom sustavu te kostima gdje uobičajeno djeluju cink, mangan, bakar, kalcij ili magnezij. Posebno im je olakšan put ako postoji manjak ili je poremećena ravnoteža zaštitnih nutrijenata. Tada organizam pojačano ugrađuje teške metale u stanice, a teže ih otpušta jer nema dovoljno minerala i elemenata u tragovima. Na taj način se godinama teški metali nakupljaju posvuda u organizmu. Zbog njihovog nakupljanja u organizmu mogu se javiti akutna i kronična otrovanja, a povezani su i s nastankom zloćudnih novotvorina. Djeca su posebice osjetljiva na štetne učinke metala zahvaljujući fiziološkim posebnostima s posljedicom povećanog nakupljanja metala zbog izloženosti tijekom fertile dobi, trudnoće i laktacije, odnosno tijekom rasta i razvoja (Nordberg et al. 2007).

Posljednjih godina istraživanja na području reproduktivne i razvojne toksikologije pokazala su učinak metala na reproduktivne funkcije i fiziološke procese tijekom razvoja. Metali i metalni spojevi koji djeluju i kao metaloestrogeni su: kadmij, olovo, živa i arsen i uran, a svrstavaju se u skupinu endokrinih disruptora zato jer je za njih dokazano da mogu djelovati s hormonskim receptorima i stoga ili oponašati ili blokirati endogene steroidne hormone. Nadalje, takvi metali i metaloidi mogu utjecati na stanične signalne putanje i/ili mijenjati razmjer lučenja određenih enzima važnih za biosintezu steroidnih hormona.

3.1.Olovo (Pb)

Olovo je jedan od najopasnijih metala zbog svoje toksičnosti i široke rasprostranjenosti u čovjekovu okolišu. Bez obzira na pad izloženosti olovu tijekom protekla tri desetljeća uvođenjem bezolovnog benzina, i dalje je prisutan u koncentracijama koje mogu štetno utjecati na ljudsko zdravlje, posebice u nerazvijenim dijelovima svijeta.

3.1.1.Izvori izloženosti olovu

Olovo je teški metal koji nalazimo u prirodnim izvorima, u tlu, vodi i zraku, pa time i u biljnom svijetu. Najznačajniji izvori olova su stariji stambeni objekti u kojima su korištene olovne boje, onečišćen zrak u industrijskim područjima, blizina prometnica, tlo, hrana i piće. Voda za piće koja prolazi kroz olovne cijevi, ima nešto veću kiselost. Također je povećana koncentracija olova u vodi koja se zadržava u polivinilskim cijevima, jer se olovni spoj koristi u proizvodnji polivinilske plastične mase. Povišene koncentracije olova mogu se naći u kravljem mlijeku zbog onečišćenja mlijeka u postupku prerade, te predstavljaju opasnost za djecu. Opasne količine olova mogu se naći u brojnim dječjim igračkama, koje predstavljaju opasnost za dječje zdravlje jer ih mala djeca stavljaju u usta.

Udio olova iz prirodnih izvora je malen u odnosu na udio olova u okolišu koji stvara čovjek svojom djelatnošću. Antropološki izvori olova su primjerice rudarenje, taljenje olovne rudače koje dovodi do značajnih emisija olova u okoliš. Onečišćenje zraka oko veće topionice može sezati do 5 km u promjeru. Olovo naširoko se koristi u industrijskoj proizvodnji kablova, pigmenata, kemijskih aditiva, a koristi se u naftnim proizvodima (Henson et al. 2010).

3.1.2.Učinci olova na zdravlje

Tijekom života olovo se nakuplja u organizmu i pohranjuje u tvrdim tkivima, kostima i zubima (95 %) gdje ima dugi biološki poluživot 10-20 godina. Dječji organizam apsorbira i do 50 % progutanog ili udahnutog olova, dok odrasli organizam znatno niže i obično iznosi, do 15 %. Posebno bi trudnice trebale biti oprezne jer olovo može izazvati razna oštećenja ploda.

Otrovanje olovom jest kronično otrovanje, jer za kumulaciju olova treba neko vrijeme, ovisno o dozi kojoj su ljudi izloženi. Do mogućeg nastanka simptoma i znakova otrovanja pri izloženosti malim koncentracijama mogu proći mjeseci ili godine. Olovo dovodi do poremećaja sinteze hema, time do smanjene količine hemoglobina, uzrokuje i hemolizu, skraćuje vijek eritrocita, a pri izloženosti velikm dozama može uzrokovati anemiju i hiperbilirubinemiju (WHO 1995).

Klinički učinci toksičnosti olova obuhvaćaju smetnje središnjeg živčanog sustava, od blagih nespecifičnih smetnji do olovom uzrokovane encefalopatije. Povišene razine olova u krvi (5 do 10 µg/dl) su povezane s neurološko-bihevioralnim poremećajima i značajnim smanjenjem kognitivnog kapaciteta kod djece zbog narušene sposobnosti pažnje, koncentracije i pamćenja (Télléz-Rojo et al. 2006; Surkan et al. 2007; Counter et al. 2009). Kod povećane izloženosti olovu, u djece može doći do minimalne cerebralne disfunkcije, promjena ponašanja, pa do mentalne retardacije (WHO 1995). Na izloženost olovu upućuje i povećan sadržaj olova u zubima, te može doći do poremećaja skeletnog razvoja.

Izloženost olovu dovodi do oštećenja perifernog živčanog sustava, posebice do pareze živca radijalisa ili u težim slučajevima paralize radijalisa (WHO 1995). Izloženost olovu dovodi i do oštećenja bubrega, poremećaja glomerularne filtracije i proksimalne tubularne disfunkcije. Prepoznati su i genotoksični učinci olova, kao i učinci na reproduksijsku funkciju u muškaraca i na smanjenje kvalitete sjemena već pri umjerenoj izloženosti olovu (WHO 1995).

Olovo je snažan disruptor adrenalne i ovarijske steroidogeneze, tako što inhibira sintezu i aktivnost progesterona, ovisno o dozi olova. Njegov utjecaj na estradiol, testosteron i kortizol pokazuje bifazičnost, s stimulatornim učinkom nakon izloženosti niskim dozama, a inhibitornim učinkom nakon izloženosti visokim dozama olova (Chaube et al. 2010). Studija izvedena na granulosa stanicama koje su bile izložene različitim koncentracijama olovnog acetata dobivenim iz folikularnih aspirata 6 pacijentica koje su se podvrgle in vitro oplodnji (Paksy et al. 2001) rezultirala je značajnim padom u sekreciji progesterona pri visokim koncentracijama navedenog spoja.

Istraživanje koje su proveli Taupeau i suradnici (2003) pokazalo je da izloženost olovu granulosa stanica ispitivanih folikula jajnika žena dovodi do poremećaja plodnosti, jer

uzrokuje inhibiciju dva ključna proteina u funkciji hipofizno-ovarijske osi, aktivnosti P-450 aromataze i estradiolskog receptora (Taupeau et al. 2003).

Učinci na ženski reproduktivni sustav (poremećaji u toku trudnoće) (Zadorozhnaja et al. 2000; Paksy et al. 2001) i muški reproduktivni sustav (morfološke promjene spermatozoee i promjene broja spermija) također su povezani s izloženosti olovu (Gennart et al. 1992; Bonde et al. 2002; Kasperczyk et al. 2008). Te studije su utvrdile raznolike abnormalnosti muškog reproduktivnog sustava kod ljudi izloženih olovu. Gennart i suradnici kod radnika u tvornici baterija pri prosječnom trajanju izloženosti olovu od 10,7 god. dobili su nalaz astenospermije i oligospermije kada je razina olova u krvi bila između 41 i 75 µg/dl, te teratospermije u slučajevima kada je razina olova u krvi bila 61 µg/dl.

Prosječno istraživanje na uzorcima sperme 503 radnika, zaposlenika 10 kompanija u Ujedinjenom Kraljevstvu, Italiji i Belgiji pokazalo je smanjenje koncentracije sperme za 49% kod kojih je razina olova u krvi bila iznad 50 µg/dl (Bonde et al. 2002).

Danas se veliko značenje pridodaje učincima uobičajenih koncentracija olova na strukturu živčanog tkiva, te na kognitivne funkcije djeteta jer postoje istraživanja koja govore o subkliničkom gubitku sluha ili poremećajima ravnoteže uzrokovanih prosječnim koncentracijama olova ili pak o učestalijim poremećajima koncentracije, poremećajima u učenju, povećanoj agresiji i delikvenciji, zaostajanjem u razvoju u vezi s povišenim koncentracijama olova u kostima.

3.2.ŽIVA (Hg)

3.2.1.Izvori izloženosti živi

Živa je u okolišu široko rasprostranjena, a prisutna u elementarnom, anorganskom i organskom obliku. Opća populacija živi je izložena uglavnom putem ingestije kontaminirane hrane, posebice ribe, gdje se živa akumulira u obliku metilne žive (MeHg) (Bayen et al., 2005; Bhan & Sarkar, 2005).

Profesionalna izloženost živi najčešća je u talionicama, rudarstvu i manufakturnim industrijama, te je komponenta u velikom broju električnih instrumenata i medicinskih proizvoda (termometri, termostati, amalgami u dentalnoj medicini, baterije) (Gochfeld, 2003).

3.2.2.Učinci žive na zdravlje

Svi oblici žive i njenih spojeva su potencijalno toksični, perzistentni i bioakumulativni, a njihova toksičnost ovisi o koncentraciji u pojedinom organizmu. Karakteristike otrovanja živom su različite ovisno o tome da li je izazvano elementarnom, anorganskom ili organskom živom, akutnom ili kroničnom izlaganju živi, količini unesene žive i individualnoj reakciji oboljelog.

Otrovanje elementarnom živom nastaje udisanjem koja lako isparava i dobro se apsorbira u plućima i ulazi u krvotok kojim se prenosi i zadržava u središnjem živčanom sustavu ili ostaje u eritrocitima. Elementarna živa kad dospije u probavni sustav ne predstavlja opasnost jer se loše apsorbira u crijevima. Najčešći izvori intoksikacije elementarnom živom su razbijeni toplomjeri i drugi mjerni instrumenti, razbijene fluorescentne cijevi i život u blizini krematorija.

Anorganske žive prisutne su u nekim pesticidima, baterijama, pigmentima i konzervansima nekih medicinskih preparata poput timerosala s kojim se dovodi u svezu povećana učestalost autizma. Anorganske soli žive unijete u organizam živinim solima mogu izazvati tremor, neuropsihijatrijske poremećaje i gingivostomatitis (Bhan & Sarkar, 2005).

Organska živa se u organizam unosi isključivo hranom. Organski spojevi žive su topljivi u mastima i dobro se apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta. Metil-živa se apsorbira gotovo

100%. To je razlog zabrinutosti nakon povećane konzumacije ribe, školjaka i rakova onečišćene ovim spojem.

Metil-živa je snažan otrov, koji u prvome redu napada središnji živčani sustav. Manifestira se nizom poremećaja kao što su opća slabost, poremećaji sluha, vida, tremor, kočenje, grčevi. Može uzrokovati komu i smrt.

Metil živa je teratogen spoj, koji utječe na normalan razvoj fetusa i može uzrokovati rađanja djece s teškim malformacijama. Do tih saznanja došlo se nakon masovnog otrovanja živom u Japanu u zaljevu Minamata zbog otrovanja koje je nastalo kao posljedica konzumiranja ribe s visokim sadržajem metil-žive. Posljedice su bile teške za odrasle, a osobito za djecu čije su majke bile izložene živi za vrijeme trudnoće. Metil-živa prolazi kroz placentu, nalazimo je u majčinom mlijeku, stoga su mnoga razvila cerebralnu paralizu, poznatiju kao Minamata bolest. Također je zabilježena zaostalost u tjelesnom razvoju, mikrocefalija, autizam, gluhonijemost i sljepoća, mentalne smetnje i smrt. Ova katastrofa ukazala je snagu utjecaja organskih spojeva žive na intrauterini neurorazvoj fetusa, kao i posljedice postpartalne izloženosti ovom spoju (Darbre 2006).

Kod kronične izloženosti, živa pokazuje još mutageno djelovanje i svojstva endokrine disrupcije (Darbre 2006; Frynn-Aikins et al. 2011). Spojevi žive ometaju steroidogenezu, uključujući sintezu spolnih hormona. Živa narušava mušku i žensku plodnost, te još ometa hipotalamo-hipofizno-tiroidnu os i hipotalamo-hipofizno-adrenalnu os (Tan & Mahaffey 2003).

Brojne studije su pokazale povezanost između izloženosti živi i razine hormona u serumu izloženih ljudi. Rezultati studije provedene na 5 muškaraca i 15 žena iz Kambodže s koncentracijama žive u kosi i krvi 0.69–190 µg/g, odnosno 5.2–58 µg/L, pokazali su da razine estradiola u serumu pozitivno koreliraju s razinama žive u krvi za žene i muškarce, što ukazuje da izloženost živi potiče ženske spolne hormone (Agusa et al. 2007).

Profesionalna izloženost (10 godina u prosjeku) parama žive kod 41-og industrijskog radnika s prosječnom koncentracijom žive u mokraći od 15 nmol/mmol kreatinina i prosječnom koncentracijom žive u krvi od 46 nmol/L, je povezano s porastom slobodnog tiroksina T4 u serumu i porastom omjera T4/ T3 (tiroksin/trijodtironin), te smanjenjem u serumu slobodnog

T3 (Baaregard et al.1994). Dobiveni podatci ukazuju na mogućnost interferiranja žive s tiroidnim metabolizmom, inhibitorno djelujući na tip I jodtironin dejodinazu koja bi trebala katalizirati aktivaciju T4 hormona u aktivni oblik T3. Slična studija provedena je na 47 radnika iste profesionalne kategorije u Norveškoj koja je potvrdila ove rezultate (Ellingsen et al. 2000).

3.3.KADMIJ (Cd)

3.3.1.Izvori izloženosti kadmiju

Kadmij je toksični metal koji se apsorbira iz tla, a pronađen je i u nekim namirnicama (krumpirima, sjemenkama, zelenom povrću, prerađenim žitaricama). Cigarete su također značajan izvor kadmija. Kadmij se može naći i u jeftinom nakitu proizvedenom u Kini.

Industrijska postrojenja za ekstrakciju, talionice, metalurške i galvanizacijske industrije su glavni izvori profesionalne izloženosti kadmiju, dok izloženost kadmiju u općoj populaciji nastaje putem ingestije hrane kontaminirane kadmijem (meso, riba) ili kontaktom s potrošačkim proizvodima koji sadrže ovaj metal (nikal/kadmijske baterije, pigmenti, boje, plastični proizvodi) (Jarup et al. 1998; Zadorozhnaja et al. 2000).

3.3.2.Učinci kadmija na zdravlje

Izloženost kadmiju se povezuje s brojnim poremećajima ljudskog zdravlja, primjerice povišenom incidencijom bubrežne patologije, osteoporoza, leukemijom, hipertenzijom, te nastankom zloćudnih novotvorina pluća (Satoh et al. 2002).

Internacionalna agencija za istraživanje raka (International Agency for Research on Cancer, IARC) 1993. godine stavila je ovaj metal i njegove spojeve u 1.kategoriju, time svrstavajući ga u karcinogene za ljudsko zdravlje (IARC 1993).

Kadmij pokazuje svojstva endokrine disrupcije imitirajući hormon estrogen. Kadmij (Cd) ometa steroidogenezu interferirajući s sintezom androgena, estrogena i progesterona pokazano

je u *in vivo* i *in vitro* studijama (Jarup et al. 1998), što dovodi do poremećaja diferencijacije spola i promijenjene gametogeneze. Izloženost laboratorijskih životinja kadmiju in utero utjecala je na histološke promjene u tkivu dojke povezane s karcinomom dojke (Heilier et al. 2006; Masufumi & Schin'Ichi 2006).

Istraživanja koja su proveli Strumylaite i suradnici (2011) donjela je dokaze značajno povišene razine kadmija u tkivu dojke i biološkim uzorcima žena oboljelih od karcinoma dojke uspoređenih s kontrolama, što dovodi do zaključka da izloženost kadmiju jest čimbenik rizika za nastanak karcinoma dojke (Strumylaite et al. 2011).

Garcia-Morales i suradnici na liniji stanica humanog karcinoma dojke pokazali su da kadmij oponaša djelovanje estrogenih hormona, djelujući na sniženje transkripcije gena za estrogenski receptor za 58% pri koncentraciji kadmija od 1 μM nakon 24 sata (Garcia-Morales et al. 1994).

Dokazan je i utjecaj kod viših koncentracija kadmija na smanjenje sinteze progesterona od strane granulosa stanica aspirata jajnika 41 žene koje su se podvrgle indukciji ovulacije, te potom in vitro oplodnji (Paksy et al. 1997). Također i istraživanja provedena na humanim stanicama trofoblasta pokazala su inhibicijski utjecaj kadmija na sintezu progesterona u placenti (Jolibois et al. 1999a; Jolibois et al. 1999b), zbog inhibicije transkripcije za LDL receptor (low-density lipoprotein receptor) (Joblibios et al. 1999b). Suprotno tomu, *in vivo* i *in vitro* studije pokazale su povišenje razine progesterona u serumu i povećanu razinu sinteze ovog hormona kod laboratorijskih životinja i u kulturama stanica izloženih kadmiju (Massányi et al. 2000). Smida i suradnici (2004) pokazali su da niske i visoke koncentracije kadmij-klorida imaju suprotne učinke na sintezu progesterona s bifazičnim odgovorom ovisnim o dozi kadmija (Smida et al. 2004).

Istraživanja pokazuju da izloženost kadmiju za vrijeme gestacije je povezana sa sniženom porođajnom težinom i porastom broja spontanih pobačaja i prijevremenih porođaja (Nishijo et al. 2002). Nishijo i suradnici (2002) su utvrdili da je broj prijevremenih porođaja veći kod majki s višom razinom kadmija u urinu, u odnosu na majke s nižom razinom. akođer, visina i težina novorođenčadi majki s višom razinom kadmija u urinu je značajno niža, a ta značajno niža visina i težina su posljedica prijevremenog rođenja djece majki s višom razinom kadmija u urinu.

Koristeći humani placentalni perfuzijski model Wier i suradnici pokazali su da izloženost kadmij-kloridu uzrokuje inhibiciju proizvodnje humanog korionskog gonadotropina hCG (Wier et al. 1990).

3.4.Arsen (As)

3.4.1.Izvori izloženosti arsenu

Arsen je široko rasprostranjen u okolišu, u elementarnom obliku i u obliku mnogih kemijskih spojeva. Arsen je na 20. mjestu po zastupljenosti metala u zemljinoj kori, a koristi se u agrikulturi (pesticidi, herbicidi i fungicidi) i industrijskim talionicama. Pri izgaranju fosilnih goriva je predominantni izvor okolišnog zagađenja arsenom (Vahidnia et al. 2007).

Izloženost opće populacije se zbiva većinom putem ingestije kontaminirane hrane i vode, dok profesionalna izloženost arsenu preko kože (transdermalno) je prisutna kod radnika bojom, keramikom, pesticidima, insekticidima te u industriji premaza drva (Ratnaïke 2003).

3.4.2.Učinci arsena na zdravlje

Akutno otrovanje arsenom uzrokuje mučninu, povraćanje, proljev, psihozu, perifernu neuropatiju i kožni osip (Ratnaïke 2003).

Kronična izloženost ovom metalu rezultira nastupom organsko-sistemske simptome poput hiperpigmentacije i palmarne keratoze, proljev recidivirajući, povraćanje, aritmija, hipertenzija i periferna osjetna neuropatija (Ratnaïke 2003). Također, izloženost arsenu se povezuje s nastankom zloćudnih novotvorina kože, pluća, bubrega, jetre i mokraćnog mjehura (Bernstam & Nriagu 2000; Tsai et al. 1998).

Internacionalna agencija za istraživanje raka IARC 1998.godine svrstala je ovaj metal u 1.grupu, među kemijske tvari koje su karcinogene za ljudsko zdravlje (IARC 1998).

Arsen (As) ima poznato mutageno djelovanje, tako ga se povezuje s povećanim rizikom zloćudnih novotvorina mokraćnog mjehura, pluća i kože. Također pripisuje mu se utjecaj na nastanak dijabetesa, te neurološki i reproduktivni učinci (Ratnaïke 2003). Povećan rizik za zdravlje nastaje na razinama od 10-50 ppb, dok biološki učinci su uočenju već pri nižim razinama na kulturama stanica u eksperimentalnim studijama (Davey et al. 2007).

Arsen vrši endokrinu disrupciju kroz vezanje s glukokortikoidnim receptorom, te međudjelovanjem s aktivnošću glukokortikoidnih hormona. Također arsen inhibira aktivaciju gena posredovanu glukokortikoidnim receptorom (Bodwell et al. 2004; Bodwell et al. 2006; Davey et al. 2008). Slično tome, arsen međudjeluje s estrogenskim receptorom. Taj utjecaj se očituje inhibicijom spermatogeneze (Sarkar et al. 2003; Pant et al. 2004; Jana et al. 2006). Na kulturama stanica humanog karcinoma dojke (MCF-7 stanicama) izloženima ne-citotoksičnim koncentracijama arsena pokazan je značajan inhibicijski utjecaj na učinke estradiolskih receptora (Davey et al. 2007).

Posljednjih godina brojne studije su provedene u svrhu boljeg razumijevanja mehanizama djelovanja odgovornih za učinke arsena na ljudsko zdravlje. Rezultati tih studija pokazuju da s arsenom povezani štetni učinci na ljudsko zdravlje nastaju zbog načina na koji ovaj metal utječe na endokrini sustav (Watson & Yager 2007).

Učinci arsena ispitivani su na estrogenskim receptorima linije stanica humanog karcinoma dojke (MCF-7). Tretiranje stanica s ne-citotoksičnim razinama arsena rezultiralo je značajnom inhibicijom aktivacije gena posredovane estradiolskim receptorima (Davey et al. 2007).

Učinci ovog metala na muški reproduktivni sustav još nisu u potpunosti razjašnjeni, iako postoji veći broj „in vivo“ studija koje su utvrdile toksičnost za spermu, inhibiciju androgeneze u testisima i smanjenje težine testisa (Ratnaïke et al. 2003).

Golub i suradnici ustvrdili su da je izloženost arsenu u okolišnim dozama preventivno rizik za razvoj fetusa (Golub et al. 1998).

4. ZAKLJUČAK

Ovaj rad sadržava pregled izloženosti i djelovanje endokrinih disruptora na ljudsko zdravlje temeljem brojnih istraživanja provedenih posljednjih 20 godina. Upravo ta istraživanja omogućila su identificiranje velikog broja spojeva koji utječu na funkciju endokrinog sustava, rasvjetljivanje mehanizama djelovanja odgovornih za ove utjecaje, te upozorenje o mogućim neželjenim utjecajima na ljudsko zdravlje.

Narušena endokrina ravnoteža može uzrokovati promjene na različitim organima i sustavima, uzrokujući štetne razvojne, reproduktivne, neurološke i imunološke učinke u ljudi. Posebno je opasno djelovanje endokrinih disruptora u razdoblju fetalnog rasta i razvoja, kada i vrlo male promjene koncentracija hormona mogu imati dalekosežne posljedice, a mogu se očitovati tijekom djetinjstva kao i u odrasloj dobi neovisno o spolu ploda.

Metali kadmij, olovo, živa i arsen prisutni su svuda u okolišu u koji dospijevaju iz prirodnih izvora i ljudskim djelovanjem. Za ove metale je dokazano da mogu djelovati s hormonskim receptorima i stoga ili oponašati, ili blokirati endogene spolne hormone i hormone adrenalne steroidogeneze. Nadalje, takvi metali i metaloidi mogu utjecati na stanične signalne putanje te mijenjati lučenje određenih enzima važnih za biosintezu steroidnih hormona mijenjajući spolnu diferencijaciju, smanjenje reproduktivnih funkcija i rizični su čimbenika za razvoj karcinoma dojke.

Stoga, pred znanstvenim djelatnicima je velika zadaća u prikupljanju relevantnih podataka, edukaciji, informiranju javnosti i poduzimanje javnozdravstvenih akcija u svrhu smanjenja izloženosti endokrinim disruptorima kao i donošenje zakonskih propisa koji će zaštititi najosjetljivije skupine populacije.

5. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Jagodi Doko Jelinić na strpljivoj, požrtvovnoj, iskrenoj pomoći od sveg srca, bez koje ovaj rad ne bih mogla izraditi.

Zahvalna sam mojim roditeljima, koji su mi omogućili školovanje, žrtvovali se za pomoći mi, te pružali snagu i vjeru kada je trebalo.

6. LITERATURA

1. Abdelouahab N, Mergler D, Takser L, Vanier C, St-Jean M, Baldwin M, Spear PA, Chan HM (2008) Gender differences in the effects of organochlorines, mercury, and lead on thyroid hormone levels in lakeside communities of Quebec (Canada). *Environ Res* 107:380–392.
2. Agusa T, Kunito T, Iwata H, Monirith I, Chamnan C, Tana TS, Subramanian A, Tanab, S (2007) Mercury in hair and blood from residents of Phnom Penh (Cambodia) and possible effect on serum hormone levels. *Chemosphere* 68:590–596.
3. Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A (2009) Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics* 123(5):e932-9.
4. Andersson AM, Jorgensen N, Main KM, Toppari J, Rajpert-De Meyts E, Leffers H, Juul A, Jensen TK, Skakkebaek NE (2008) Adverse trends in male reproductive health: we may have reached a crucial ‘tipping point’ *Int J Androl* 31(2):74-80.
5. Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG, Sterns EE, Macready DR, Lickley LA, Fish EB, Hiraki GY, Holloway C, Ross T, Hann WM, SenGupta SK, Weber JP (2000) Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:55–63.
6. Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M (2002). Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet* 360:1044–1049.
7. Barregård L, Lindstedt G, Schütz A, Sällsten G (1994) Endocrine function in mercury exposed chloralkali workers. *Occup Environ Med* 51:536–540.
8. Bayen S, Koroleva E, Lee HK and Obbard, J P 2005. Persistent organic pollutants and heavy metals in typical seafoods consumed in Singapore. *J Toxicol Environ Health A* 68:151–166.
9. Berlin M, Hua J, Lödberg B, Warfvinge K (1992) Prenatal exposure to mercury vapour: Effects on brain development. *Fundam Appl Toxicol* 19:324–326.
10. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA (2012) State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals, Summary for Decision-Makers. WHO Library Cataloguing-in-Publication Accessed 1 September 2014.

11. Bergstrom R, Adami HO, Mohner M, et al. (1996) Increase in testicular cancer incidence in six European countries: a birth cohort phenomenon. *J Natl Cancer Inst* 88:727-733.
12. Bernstam L, Nriagu J (2000) Molecular aspects of arsenic stress. *J Toxicol Environ Health B* 3:293–322.
13. Bhan A, Sarkar NN (2005) Mercury in the environment: Effect on health and reproduction. *Rev Environ Health* 20:39–56.
14. Bigsby R, Chapin RE, Daston GP, Davis et al. (1999) Evaluating the effects of endocrine disruptors on endocrine function during development. *Environ Health Perspect* 107(Suppl4):613-618.
15. Bonde JP, Joffe M, Apostoli P, Dale A, Kiss P, Spano M, Caruso F, Giwercman A, Bisanti L, Porru S, Vanhoorne M, Comhaire F, Zschiesche W (2002) Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: Lowest adverse effect levels. *Occup Environ Med* 59:234–242.
16. Buck Louis GM, Gray LE Jr, Marcus M et al. (2008) Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics* 121:192-207.
17. Burreau S, Zebuhr Y, Broman D, Ishaq R (2006) Biomagnification of PBDEs and PCBs in food from the Baltic Sea and the northern Atlantic Ocean *Sci Total Environ* 366:659-672.
18. Chaube R, Mishra S, Rahil Singh K (2010) In vitro effects of lead nitrate on steroid profiles in the post-vitellogenic ovary of the catfish *Heteropneustes fossilis*, *Toxicol in vitro*, 24, 1899-1904.
19. Choi S M, Yoo S D, Lee B M (2004) Toxicological characteristics of endocrine-disrupting chemicals: Developmental toxicity, carcinogenicity and mutagenicity. *J Toxicol Environ Health B* 7:1–24.
20. Colborn T, Dumanoski D, Myers J P (1996) *Our stolen future: Are we threatening our fertility, intelligence and survival?* New York: Penguin Group.
21. Counter AS, Buchanan LH, Ortega F (2009) Neurophysiologic and neurocognitive case profiles of Andean patients with chronic environmental poisoning. *J Toxicol Environ Health A* 72:625–632.
22. Cravedi JP, Zalko D, Savouret JF et al. (2007) Le concept de perturbation endocrinienne et la sante humaine *Med Sci* 23:198-204.

23. Darbre PD(2006) Metalloestrogens: an emerging class of inorganic xenoestrogens with potential to add to the estrogenic burden of the human breast, *J Appl Toxicol*, 26, pp.149-153.
24. Davey JC, Bodwell JE, Gosse JA, Hamilton JW (2007) Arsenic as an endocrine disruptor: Effects of arsenic on estrogen receptor-mediated gene expression in vivo and in cell culture. *Toxicol Sci* 98:75–86.
25. Davis BJ, Price HC, O'Connor RW, Fernando R, Rowland AS, Morgan DL (2001) Mercury vapor and female reproductive toxicity. *Toxicol Sci* 59:291–296.
26. Ellingsen DG, Efskind J, Haug E, Thomassen Y, Martinsen I, Gaarder P I (2000) Effects of low mercury vapour exposure on the thyroid function in chloralkali workers. *J Appl Toxicol* 20:483–489.
27. Frynn-Aikins K, Gallagher E, Ruessler S et al.(2011) An evaluation of methyl mercury as an endocrine disrupter in Largemouth Bass, SESC Webmaster, <http://www.fl.biology.usgs.gov>.
28. Foster PM (2006) Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int J Androl* 29:140-7.
29. Frery N, Nessmann C, Girard F, Lafond J, Moreau T, Blot P, Lellouch J, Huel G (1993) Environmental exposure to cadmium and human birth weight. *Toxicology* 79: 109–118.
30. Garcia-Morales P, Saceda M, Kenney N, Salomon D S, Kim N, Salomon D S, Gottardis MM, Solomon HB, Sholler PF, Jordan VC, Martin MB (1994) Effect of cadmium on estrogen receptor levels and estrogen-induced responses in human breast cancer cells. *J Biol Chem* 269:16896–16901.
31. Gennart JP, Buchet JP, Roels H, Ghyselen P, Ceulemans E, Lauwerys R. (1992) Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese. *Am J Epidemiol* 135:1208–1219.
32. Golub MS, Macintosh MS, Baumrind N (1998) Developmental and reproductive toxicity of inorganic arsenic: Animal studies and human concerns. *J Toxicol Environ Health B* 1:199–241.
33. Gray J, Evans N, Taylor B, Rizzo J, Walker M (2009) State of the evidence: the connection between breast cancer and the environment. *International journal of occupational and environmental health* 15(1):43-78.

34. Heilier JF, Donnez J et al. (2006) Cadmium, lead and endometriosis, *Int Arch Occup Environ Health* 80:149-153.
35. Henson MC, Piasek M, Chedrese PJ, Castracane VD (2010) Metal toxicity in mammalian reproduction. U: Eldridge JC, Stevens JT, ur. *Endocrine Toxicology*. Third Edition. Target Organ Toxicology Series, New York- London: Informa Healthcare; str. 256-78.
36. Herceg Romanic S (2002) Poliklorirani bifenili i organoklorovi pesticidi s posebnim osvrtnom na njihovu prisutnost u iglicama crnogoricnog drveca, *Arh Hig Rada Toksikol* 53:21-30.
37. Hsu P, Hsu C, Liu M, Chen L, Guo Y L (1998) Lead-induced changes in spermatozoa function and metabolism. *J Toxicol Environ Health A* 55:45–64.
38. Huseman CA, Varma MM, Angle CR (1992) Neuroendocrine effects of toxic and low blood lead levels in children. *Pediatrics* 90:186–189.
39. Iavicoli I, Fontana L, Bergamaschi A (2009) The Effects of Metals as Endocrine Disruptors, *J Toxicol Environ Health B* 12:3, 206-223.
40. International Agency for Research on Cancer (IARC) (1993) Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. *IARC Monogr Eval Carcinogen Risks Hum* 58.
41. International Agency for Research on Cancer (IARC) (1998) Some metals and metallic compounds. *IARC Monogr Eval Carcinogen Risks Hum* 23.
42. Jarup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. (1998) Health effects of cadmium exposure—A review of the literature and risk estimate. *Scand J Work Environ Health* 24(Suppl.1):1–52.
43. Johnson M D, Kenney N, Stoica A, Hillakivi-Clarke L, Singh B, Chepko G, Clarke R, Sholler P F, Lirio A A, Foss C, Reiter R, Trock B, Paik S, Martin M B (2003) Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen in the uterus and mammary gland. *Nat Med* 9:1081–1084.
44. Jolibois LS Jr, Burow ME, Swan KF, George WJ, Anderson MB, Henson MC (1999a) Effects of cadmium on cell viability, trophoblastic development, and expression of low density lipoprotein receptor transcripts in cultured human placental cells. *Reprod Toxicol* 13:473–480.
45. Jolibois LS Jr, Shi W, George WJ, Henson MC, Anderson MB (1999b) Cadmium accumulation and effects on progesterone release by cultured human trophoblast cells. *Reprod Toxicol* 13:215–221.

46. Kasperczyk A, Kasperczyk S, Horak S, Ostalowska A, Grucka-Mamczar E, Romuk E, Olejek A, Birkner E (2008) Assessment of semen function and lipid peroxidation among lead exposed men. *Toxicol Appl Pharmacol* 228:378–384.
47. Kawai M, Swan K F, Green A E, Edwards D E, Anderson M B, Henson M C (2002) Placental endocrine disruption induced by cadmium: Effects on P450 cholesterol side-chain cleavage and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase enzymes in cultured human trophoblasts. *Biol Reprod* 67:178–183.
48. Keller-Byrne J E, Khuder S A, Schaub E A (1997) Meta-analyses of prostate cancer and farming. *Am J Ind Med* 31:580–586.
49. Kortenkamp A (2008) Low dose mixture effects of endocrine disrupters: Implications for risk assessment and epidemiology. *Int J Androl* 31:233–240.
50. Koutros S, Beane Freeman LE, Lubin JH, Heltshe SL, Andreotti G, Barry KH, i sur. (2013) Risk of total and aggressive prostate cancer and pesticide use in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol.* 177(1):59-74.
51. Kuhar M 2013) Supstancije koje mijenjaju naš endokrini sustav. Accessed 1 September 2014.
52. Kunz PY, Fent K (2006) Estrogenic activity of UV filter mixtures. *Toxicol Appl Pharmac* 217:86–99.
53. Lafuente A, Cano P, Esquifino A I (2003) Are cadmium effects on plasma gonadotropins, prolactin, ACTH, GH and TSH levels, dose-dependent? *Biometals* 16:243–250.
54. Latini G, De Felice C, Presta G, Del Vecchio A, Paris I, Ruggieri F, Mazzeo P (2003) Exposure to DEHP in humans during pregnancy. A preliminary report. *Biol Neonate* 83:22–24.
55. Mantovani A (2002) Hazard identification and risk assessment of endocrine disrupting chemicals with regard to developmental effects. *Toxicology* 181:367–370.
56. Mantovani A, Stazi A V, Macri C, Maranghi F, Ricciardi C (1999) Problems in testing and risk assessment of endocrine disrupting chemicals with regard to developmental toxicology. *Chemosphere* 39:1293–1300.
57. Masufumi T, Schin'Ichi Y (2006) New aspects of Cadmium as Endocrine Disruptor, *Environ Sci*, 13:107-116

58. McLachlan JA, Simpson E, Martin M (2006) Endocrine disrupters and female reproductive health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 20:63-75.
59. Nishijo M, Nakagawa H, Honda R, Tanebe K, Saito S, Teranishi H, Tawara K. (2002) Effects of maternal exposure to cadmium on pregnancy outcome and breast milk. *Occup Environ Med* 59:394–397.
60. Nordberg GF, Fowler BA (2007) *Handbook on the Toxicology of metals*, Third Edition. Burlington: Elsevier 1-59.
61. Oishi S 2002. Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food Chem Toxicol* 40:1807–1813.
62. Paksy K, Gati I, Naray M, Rajczy K (2001) Lead accumulation in human ovarian follicular fluid and in vitro effect of lead on progesterone production by cultured human ovarian granulosa cells. *J Toxicol Environ Health A* 62:359–366.
63. Paksy K, Rajczy K, Forgács Z, Lázár P, Bernard, A Gáti I, Kaáli GS (1997) Effect of cadmium on morphology and steroidogenesis of cultured human ovarian granulosa cells. *J Appl Toxicol* 17:321–327.
64. Piasek M, Laskey JW, Kostial K (2002) Assessment of steroid disruption using cultures of whole ovary and/or placenta in rat and in human placental tissue. *Int Arch Occup Environ Health* 75:36-44.
65. Ratcliffe HE, Swanson GM, Fischer LJ (1996) Human exposure to mercury: A critical assessment of the evidence of adverse health effects. *J Toxicol Environ Health* 49:221–270.
66. Ratnaike RN (2003) Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrad Med J*. 79:391–396.
67. Rhomberg LR, Goodman JE, Foster WG, Borgert CJ, Van Der Kraak G (2012) A critique of the European Commission document, "State of the Art Assessment of Endocrine Disrupters". *Critical reviews in toxicology* 42(6):465-73.
68. Roy D, Palangat M, Chen CW, Thomas R D, Colerangle J, Atkinson A, Yan ZJ (1997) Biochemical and molecular changes at the cellular level in response to exposure to environmental estrogen-like chemicals. *J Toxicol Environ Health* 50:1–29.
69. Rujnić-Sokele M (2012) Zaštita okoliša i zdravlja. Bisfenol A-kemikalija oko koje se lome koplj. Endokrini disruptori. <http://hrcak.srce.hr/file/147941>, Accessed 1 September 2014.
70. Safe S H (2000) Endocrine disruptors and human health—Is there a problem? An update. *Environ Health Perspect* 108:487–493.

71. Saillenfait AM, Laudet-Lesbert A (2005) Phtalates. EMC-Toxicologie-Pathologie.Elsevier Paris. France 2:1-13.
72. Schuurs AH (1999) Reproductive toxicity of occupational mercury. A review of the literature. *J Dent* 27:249–256.
73. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meytes E, Main KM (2001) Testicular dysgenesis: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects *Human Reproduction* 16 (5):972-978.
74. Smida AD, Valderrama P, Agostini MC, Furlan MA, Chedrese J (2004) Cadmium stimulates transcription of the cytochrome p450 side chain cleavage gene in genetically modified stable porcine granulosa cells. *Biol Reprod* 70:25–31.
75. Sokol RZ, Berman N (1991) The effect of age of exposure on lead-induced testicular toxicity. *Toxicology* 69:269–278.
76. Solomon GM, Schettler T (2000) Environment and health: Endocrine disruption and potential human health implications *CMAJ* 163(11):1471-6.
77. Stoica A, Pentecost E, Martin MB (2000) Effects of arsenite on estrogen receptor-alpha expression and activity in MCF-7 breast cancer cells. *Endocrinology* 141:3595–602.
78. Strumylaite L, Bogusevicius A et al.Cadmium concentration in biological media of breast cancer patients, *Breast Cancer Res Treat* (2011),125, 511-517.
79. Surkan PJ, Zhang A, Trachtenberg F, Daniel DB, McKinlay, Bellinger DC (2007) Neuropsychological function in children with blood lead levels <10 microg/dl. *Neurotoxicology* 28:1170–1177.
80. Swan SH, Main KM, Liu F et al.(2005) Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 113(8):1056-61.
81. Sweet LI, Zelikoff JT (2001) Toxicology and immunotoxicology of mercury: A comparative review in fish and humans. *J Toxicol Environ Health B* 4:161–205.
82. Tan S, Mahaffey K, Evidence for mercury as an endocrine disrupter:an overview of the litterature, (2003), <http://www.scribd.com/doc/1790574>.
83. Taupeau C, Poupon J, Treton D et al. Lead reduces mRNA and protein levels of cytochrome p-450 aromatase and estrogen receptor beta in human ovarian granulosa cells, *Biol Reprod*, 2003,68,1982-1988.
84. Téllez-Rojo MM, Bellinger DC, Arroyo-Quiroz C, Lamadrid-Figueroa H, Mercado-García A, Schnaas-Arrieta L, Wrigh RO, Hernández-Avila M, Hu H (2006)

- Longitudinal associations between blood lead concentrations lower than 10 microg/dl and neurobehavioral development in environmentally exposed children in Mexico City. *Pediatrics* 118:e323–e330.
85. Tseng CH, Chong CK, Tseng CP, Hsueh YM, Chiou HY, Tseng CC, Chen CJ (2003) Long-term arsenic exposure and ischemic heart disease in arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Toxicol Lett* 137:15–21.
 86. United Nations Environment Programme and the World Health Organization. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012.
 87. Waring R H, Harris R M (2005) Endocrine disrupters: A human risk? *Mol. Cell. Endocrinol.* 244:2–9.
 88. Watson WH, Yager JD (2007) Arsenic: Extension of its endocrine disruption potential to interference with estrogen receptor mediated signaling. *Toxicol Sci* 98:1–4.
 89. Weir HK, Marrett LD, Kreiger N, Darlington GA, Sugar L (2000) Pre-natal and perinatal exposures and risk of testicular germ-cell cancer. *Int J Cancer* 87:438–443.
 90. Wennborg H, Bonde JP, Stenbeck M, Olsen J (2002) Adverse reproduction outcomes among employees working in biomedical research laboratories. *Scand J Work Environ Health* 28:5–11.
 91. Wier PJ, Miller RK, Maulik D, DiSant'Agnese PA (1990) Toxicity of cadmium in the perfused human placenta. *Toxicol Appl Pharmacol* 105:156–171.
 92. World Health Organization (1995) Inorganic lead. Environmental health criteria 165. Geneva: International Programme on Chemical Safety.
 93. World Health Organization (2001) Zinc. Environmental health criteria 221. Geneva: International Programme on Chemical Safety.
 94. World Health Organization (2002) Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors, eds. T. Damstra, S. Barlow, A. Bergman, R. Kavlock, and V. Der Kraak. Geneva: WHO.
 95. Zadorozhnaja TD, Little RE, Miller RK, Mendel NA, Taylor RJ, Presley BJ, Gladen BC (2000) Concentrations of arsenic, cadmium, copper, lead, mercury, and zinc in human placentas from two cities in Ukraine *J Toxicol Environ Health* 61:255–263.

7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 16.08.1984.godine u Dubrovniku. 1991.godine upisujem OŠ Bartola Kašića, koju završavam 1999.godine. Iste godine upisujem Prirodoslovno-matematičku gimnaziju u Dubrovniku, koju završavam 2003.godine. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisujem u akademskoj godini 2003/2004.